

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-201792

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 519/00

A 61 K 31/43

C 07 D 499/00

499/14

499/68

識別記号

A D Z

庁内整理番号

8214-4C

6408-4C

6408-4C

6408-4C

6408-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)11月24日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ 結晶性の、サルタミシリンのベンゼンスルホン酸塩

⑮ 特 願 昭58-71315

⑯ 出 願 昭58(1983)4月22日

優先権主張 ⑰ 1982年4月23日 ⑱ 米国(US)

⑲ 371156

⑳ 発 明 者 ウェイン・アーネスト・バース  
アメリカ合衆国コネチカット州  
06333 イースト・ライム・モン  
テイセロ・ドライブ40

㉑ 発 明 者 バイトータス・ジョン・ジャシ

㉒ 出 願 人 ファイザー・インコーポレーテ  
ッドアメリカ合衆国ニューヨーク州  
ニューヨーク市イースト・フオ  
ーティセカンド・ストリート23  
5

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名

## 明 細 書

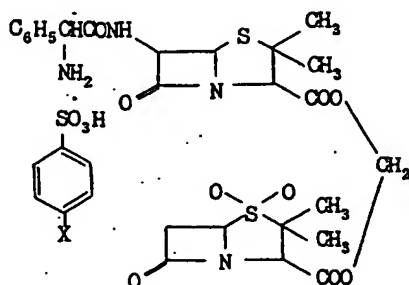
晶性2水和物塩。

## 1〔発明の名称〕

結晶性の、サルタミシリンのベンゼンスルホン  
酸塩

## 2〔特許請求の範囲〕

## 1) 式

のサルタミシリンのベンゼンスルホン酸付加塩お  
よびその水和物。

(式中、Xは水素またはクロル基である)。

2) 特許請求の範囲第1項に記載の結晶性2水  
和物塩。3) Xが水素であり、以下のXが線粉末回折ビ  
ークを有する、特許請求の範囲第2項に記載の結

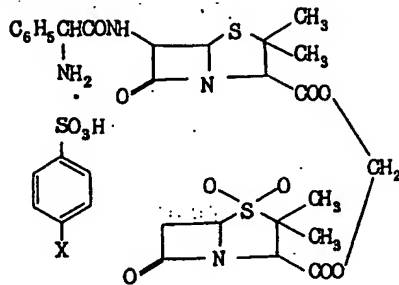
## ピーク 2θ度

9.3	19.8	30.5
11.4	20.6	31.7
11.2	22.3	33.5
13.4	22.7	34.4
15.5	23.4	35.1
16.2	25.4	36.1
16.9	26.7	37.5
17.1	27.3	38.6
18.3	29.6	44.7
18.9		

4) Xがクロル基であり、以下のX線粉末回折  
ピークを有する、特許請求の範囲第2項に記載の  
結晶性塩。

ピーク 度		
8.9	19.0	30.5
10.8	20.0	34.1
11.3	22.4	34.5
13.2	22.7	35.9
15.5	23.3	37.5
16.0	26.0	38.5
17.1	27.9	44.8
18.0	30.0	

5) 式



のサルタミシリンのペンゼンスルホン酸付加塩。  
(式中、Xは水素またはクロル基である)の結晶  
性2水和物塩の抗菌の有効量および薬学的に許容

(3)

(Sultamicillin)] のペンゼンスルホン酸付加塩  
に開する。

1980年11月18日に発行された米国特許  
第4,234,579号に、バース (Barth) は、生体  
内で容易に加水分解することができ、抗菌剤とし  
て有用でありしかも多くのペーテラクターマーゼ  
生産菌に対するアンピシリンのようなペーテ  
ラクターム抗生物質の効果を増大させるのに有用な  
ペニシラン酸1,1-ジオキシド (サルパクターム)  
およびそのエステル類を示している。

ビーガム (Bigam) は、1981年1月13日  
発行の米国特許第4,244,951号および英国特  
許出願第2,044,255号に相当する、1980  
年8月15日公表のオランダ国特許出願第  
8,000,775号の両方で、メチレンジオキシ基  
によつて架橋された、ペニシラン酸1,1-ジオキ  
シドと公知ペニシリン抗生物質との新規な結合物  
を示している。これらの結合物は、一般式

(5)

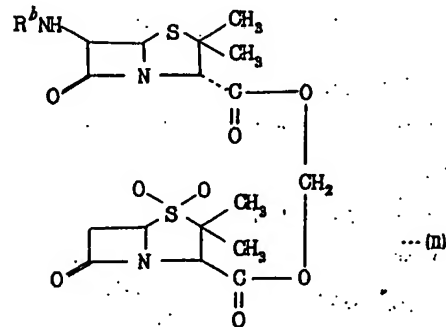
し得る担体による、哺乳動物の細菌感染の治療  
用組成物。

6) 哺乳動物が小児である特許請求の範囲第5  
項の組成物。

## 3. [ 発明の詳細な説明 ]

本発明は、抗菌性組成物に用いるのに有利な、  
一定の新規な6-[D-(2-アミノ-2-フェ  
ニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキシ  
ペニシラノイルオキシメチル [サルタミシリ  
ン

(4)



(式中、R<sup>b</sup> は、天然または半合成ペニシリンの  
アシル基である) のものである。

R<sup>b</sup> がD-(2-アミノ-2-フェニルアセチ  
ル)基である、上式の化合物は、本明細書では  
「サルタミシリ (sultamicillin)」と称される。  
それは、ペニシラン酸1,1-ジオキシドおよびア  
ンピシリンのメチレンジオキシ架橋結合物である。

サルタミシリ遊離塩基は、取扱適性がなく、  
安定性に乏しい。当技術分野で特定のに発表され  
たサルタミシリンの唯一の塩は、塩酸付加塩であ  
る。それはある抗菌性組成物には適するけれども  
それもまた固体状態での安定性に乏しく(これは

(6)

取扱いのむづかしさ(わす)；しかも水中で高い溶解度を示し、水中で加水分解されやすい。このため、それは、小児科用医薬に好適な水性懸濁液を含む、水性投与処方には不適当である。

結晶形の化合物は普通、その非結晶形よりも望ましい。結晶物質は、その相当する非晶質の物質と比べたとき、優れた安定性、外観および取り扱い適性を有する。薬剤として使用するには、結晶性化合物は、製造手順および、溶液、懸濁液、エリキシル、錠剤、カプセル剤および医薬および薬剤業によつて必要とされる種々の薬学的にりつばな製剤のような許容し得る剤形の生成および使用に、特に有利である。

小児科投薬用には、溶液または懸濁液が非常に好適な剤形であることは、当分野に習熟した人々には十分認められている。錠剤およびカプセル剤は、子供にはのみ下すのが困難であり、渡される薬の量は、小児科用医薬に対ししばしば必要とされるほどの適応性がない。これに対して液体剤形では、患者に渡される薬品の量は、単に既知濃度

(7)

結晶性2水和物である。これらの結晶性の塩は、先行技術の形のサルタミシリンおよびこの結合抗菌剤の他の塩よりも優れた利点を有する。本発明の結晶性2水和物塩は、優れた薬力学的特性、水性系中での最適に近い溶解度およびバルク中および水性懸濁液中での改良された安定性を有している。これらの特徴の結果、本発明の結晶性塩は、種々の剤形、特に小児用剤形の製造、および生成物の安定性の改良に価値ある利点を与える。

本発明はまた、無水および他の水和物の式(II)の同一塩をも与えるが、これらはより望ましい結晶性の2水和物の前駆体として有用である。

本発明はまた、抗菌的に有効な量の本発明の結晶性2水和物塩および薬学的に許容し得る担体から成る、哺乳動物における細菌感染の治療用組成物をも与える。特に好適なそのような組成物は、小児科用医薬における使用に適するものである。

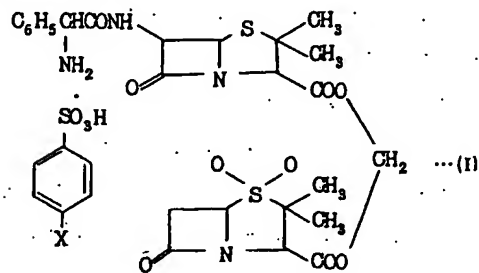
さらに、本発明は、哺乳動物、特に小児における細菌感染の治療法を与えるが、この方法は、抗菌的に有効な量の本発明の塩を上記の患者に投与

(9)

の服用量を調節することによつて広範囲にわたつて変えることができる。

サルタミシリンのような結合抗生物質は、水性媒質中に貯えると、その各成分(アンピシリンおよびサルバクタム)に部分加水分解を受けやすい。このように、塩酸付加塩のように溶解度のずつと高い別の塩に比較して、限定された溶解度を有するサルタミシリンの塩の水性懸濁液中での安定性が高いことは明らかである。

本発明は、式



のサルタミシリンの一定のベンゼンスルホン酸付加塩およびその水和物(式中、Xは水素またはクロル基である)に関する。特に好適な式(II)の塩は

(8)

するものである。

式(II)の塩類は、アミノペニシリンの酸付加塩製造のための当技術分野で公知の標準法によつて製造される。例えば、それらは適当な溶媒の存在において、サルタミシリンの遊離塩基を、当モル量の適当な酸、すなわちベンゼンスルホン酸または4-クロルベンゼンスルホン酸と接触させることにより得られる。「適当な溶媒」とは、溶媒化合物を形成する以外、用いられた条件下で反応体または生成物と認められるほど反応せず、室温またはその近辺で各反応体を溶解または部分溶解させそして室温またはそれ以下あるいは非溶媒の添加により、生成物の塩を沈でんさせるであろう溶媒を意味している。適当な溶媒の例としては、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、水およびそれらの混合物類がある。サルタミシリン遊離塩基は、例えば、米国特許第4,244,951号および英国特許出願第2,044,255号に記載された方法により、得ることがで

00

きる。出発物質のベンゼンスルホン酸類は、商業的に容易に手に入れることができる。

式(II)の化合物は、無機塩が形成される塩形の複分解、例えば、サルタミシリンのハロゲン酸付加塩と適当なスルホン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類塩との反応によつても製造されることができる。好適なそのような反応においては、サルタミシリン塩酸塩を、水中でベンゼンスルホン酸ナトリウムまたは4-クロルベンゼンスルホン酸ナトリウムと反応させ、このものから、特に好適な式(II)の結晶性2水和物塩を沈でんさせ、そして所望ならば、例えば再結晶によりさらに精製する。

式(II)の塩類を形成する別の方法は、必要とされるベンゼンスルホン酸または4-クロルベンゼンスルホン酸の存在において、アミノ基を保護したサルタミシリンの前駆体を、アミノ保護基を除き塩を形成させる条件下で反応させることによるものである。好適なそのような反応においては、エナミンを保護したサルタミシリンの前駆体、例えば6-[D-(2-[1-メチル-2-メトキシ

01

カルボニル-アミノ]-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチルを、極性有機溶媒、例えば酢酸エチル、および水の存在において、当モル量のベンゼンスルホン酸または4-クロルベンゼンスルホン酸と接触させる。これらの条件下、室温またはほぼ室温で、エナミン保護基は除去され、所望の塩が形成されそしてそれは、普通、結晶性の2水和物として溶液から沈でんする。

塩形成を無水条件下で実施するとき、形成される生成物は、無水の式(II)の化合物である。用いられる水の量が2水和物を形成するのに必要とされる量より少ないときは、無水物、1水和物および2水和物の混合物が生成される。式(II)の無水塩類および1水和物類は、湿気暴露によつてより安定な2水和物に導く中間体として有用である。

本発明の結晶性2水和物塩類は、いくつかの有利な特性を有し、そのためにそれらは経口投与される抗菌剤として特に有用なものとなる。それらは胃腸管から迅速に吸収される。この吸収の間ま

02

たはそれに引き続いて、生体内エステル加水分解が起つてアンピシリンおよびペーラクタマーゼ阻害剤である。ペニシラン酸1,1-ジオキソド(サルパクタム)が遊離されるこれらの塩は、水性系中で比較的低い、十分な溶解度を有し、その結果小児科用薬に好適な経口懸濁液のような水性経口剤形の安定性が改良される。

#### 薬力学的研究

実験動物に経口投薬すると、結晶性の本発明の化合物および塩酸塩は各々、優れた薬力学的特性を有することがわかった。ラットで行なわれたそうした研究の結果は、下の第I表にまとめられている。このデータは、3つの塩は各々、経口投薬されると迅速に吸収されて加水分解され、アンピシリンとペーラクタマーゼ阻害剤、サルパクタムの両者の高い血清水準を生ずる。第I表にまとめた3つの塩の間の差異は、統計的には有意ではないことがわかる。

03

ラットに20mg/kgのサルバシリン塩を経口投与  
した後の薬力学的データ

試料 時間、時	血 清 濃 度 ( $\mu g/ml$ )					
	塩 酸 塩		$C_6H_5SO_3H \cdot 2H_2O$ 塩		$4-C_6H_4SO_3H \cdot 2H_2O$ 塩	
	アンピシリン	サルバクタム	アンピシリン	サルバクタム	アンピシリン	サルバクタム
0.25	1.74 $\pm$ 0.15	1.51 $\pm$ 0.27	1.77 $\pm$ 0.17	1.15 $\pm$ 0.13	2.65 $\pm$ 0.26	2.21 $\pm$ 0.32
0.5	1.99 $\pm$ 0.17	2.15 $\pm$ 0.30	2.25 $\pm$ 0.16	1.47 $\pm$ 0.20	2.88 $\pm$ 0.03	2.29 $\pm$ 0.24
1	1.39 $\pm$ 0.12	1.46 $\pm$ 0.12	1.31 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.11	1.47 $\pm$ 0.18	1.13 $\pm$ 0.12
1.5	0.87 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.16	0.80 $\pm$ 0.01	0.67 $\pm$ 0.11	0.81 $\pm$ 0.07	0.73 $\pm$ 0.05
2	0.5 $\pm$ 0.07	0.71 $\pm$ 0.13	0.55 $\pm$ 0.03	0.49 $\pm$ 0.07	0.39 $\pm$ 0.06	0.39 $\pm$ 0.03
3	0.25 $\pm$ 0.04	0.42 $\pm$ 0.08	0.26 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.03
4	0.13 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.007	0.08 $\pm$ 0.01
血清曲線下の面積 $\mu g \cdot ml \cdot 時$	3.19	3.96	3.28	2.91	3.42	2.92
T 1/2, ペータ 相, 時	0.87	1.18	0.91	1.26	0.63	0.73

04

上記データは、80-100gの異系交配した  
スプラグ・ドワリー (Sprague-Dawley) ラット  
を用いて得られた。これらの化合物は、薬品20  
mg/kgを含有する水性懸濁液0.5mlとして経口投  
与する（各化合物につき5匹のラット）。

血液試料は、指示された各時間に採取し、示差  
生物検定を行なつてアンピシリンおよびサルバク  
タムの水準を決定する。アンピシリン生物検定に  
は、ペータラクターゼを含有しないためアン  
ピシリンに対しては感受性であるが100  $\mu g/ml$   
の高濃度でもサルバクタムに対しては感受性のな  
いサルシナ・ルテア (*Sarcina lutea*) (ATCC  
9341) を使用する。このため、この細菌は、ア  
ンピシリンとサルバクタムの組み合わせ物で、相  
乗効果を示さない。標準曲線は、アンピシリン値  
4, 2, 1, 0.5, 0.25および0.125  $\mu g/ml$ の正常  
血清において作成される。無菌の濾紙円板には、  
25  $\mu m$ の容量をしみ込ませる。検定血は種寒天  
〔デフコ (Difco)〕を用いて調製される。サル  
シナ・ルテア (*Sarcina lutea*) の一夜培養物を

1:100に希釈し、この希釈物の1mlを12/12  
プラスチック皿中の100mlの寒天に加える。そ  
の後これらの皿を37℃で18時間培養し、各阻  
止帯を測定する。

サルバクタム定量は、高濃度の、アンピシリン  
またはサルバクタムのどちらに対してもパスツレ  
ラ・ヒストリテイカ (*Pasteurella histolytica*)  
(59B010)が無感受性であることに基づく。し  
かしながら、その耐性はペータラクターゼに  
よつて仲介されるので、この培養物は、アンピ  
シリンおよびサルバクタムの組み合わせに対して相  
乗的に感応する。標準曲線は、アンピシリンにつ  
いて上記したものと類似の方法で得られる。検定  
血は、50  $\mu g/ml$ のアンピシリンと5%の無菌の  
牛の血液を添加したミューラー (Mueller) - ヒン  
トン (Hinton) 寒天100mlに、パスツレラ・ヒ  
ストリテイカ (*Pasteurella histolytica*) の  
一夜培養物1mlを加えることによつて調製される。  
これらの血は、37℃で約18時間培養された後  
各阻止帯が測定される。

09

06

## 溶解度

これらの塩の、水中及びペプシンのない類似胃液 (pH 1.2) 中での溶解度を比較した。各化合物は、平衡に達するのに必要な長時間、水性系中で完全に安定ではないので、平衡溶解度は決定されなかつた。そのため、溶媒とともに30分間はげしくかくはんすることによつて、見かけの溶解度を決定した。その後、得られる混合物を濾過し、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) によつて、溶液内の化合物の量を決定した。その結果は第II表に要約されている。

第 II 表

水および類似胃液 (ペプシンなし、pH 1.2) 中のサルタミシリン塩類の見かけの溶解度

塩	見かけの溶解度 mg/ml	
	水	最終 pH
塩酸塩	最終 pH	類似胃液 (最終 pH)
塩酸塩	>94 (2.0)	>79 (1.12)
ベンゼンスルホン酸塩・2H <sub>2</sub> O*	2.15 (3.4)	1.8 (2.0)
4-クロルベンゼンスルホン酸塩・2H <sub>2</sub> O*	3.3 (3.8)	6.3 (1.1)

\* 結晶

07

G-8<sup>®</sup> カラム (内径 4.6 mm × 30 cm) を用いる。HPLC によつて検定した。移動相は、pH 3 のリン酸緩衝剤 (0.1 M) 中の 30 重量%のアセトニトリルから成つていた。流量、1.6 ml/分。検出は、230 nm の UV によつた。

\* イー・エス・インダストリーズ (E S Industries) の商標名。

本発明の抗菌塩を、哺乳動物、特に人間、に用いるとき、この化合物は単独で投与されることができ、あるいは他の抗生物質および/または薬学的に許容し得る担体または希釈剤と混合することができる。上記の担体または希釈剤は、意図される投薬様式を基礎として選択される。例えば経口投薬を考えると、本発明の抗菌化合物は、標準的な調剤操作に従つて、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ、粉末、シロップ剤、エリキシル、水溶液および水性懸濁液、およびこれに類するものの形で使用されることができる。担体に対する活性成分の比率は、当然、意図された投与量と同様に活性成分の化学的な性質、溶解度およ

09

## 結晶度

銅放射線およびシンチレーション計数器をとりつけたシーメンス (Siemens) 回折計によつて、X-線粉末回折図が得られた。角  $2\theta$  の函数としてのピーク強度は、走査速度毎分  $2^\circ$  で記録された。サルタミシリンベンゼンスルホン酸塩 2 水和物およびサルタミシリン 4-クロルベンゼンスルホン酸塩 2 水和物の結晶度は、これらの塩に対する X-線粉末回折図におけるピークの重複度によつて立証された。

## 安定性

3つの塩の試料を  $50^\circ\text{C}$  で3週間貯えたと結晶性ベンゼンスルホン酸塩・2H<sub>2</sub>Oおよび4-クロルベンゼンスルホン酸塩・2H<sub>2</sub>Oは各々、その効力の97%および100%を保持していたことがわかつた。塩酸塩は、こうした条件下ではそのものの効力の67%しか保持しなかつた。

## 高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)

溶解度および安定性の研究では、これらの物質の上記試料は、クロメガボンド (Chromegabond)

08

び安定性に依存するであろう。経口使用のための錠剤の場合には、普通に用いられる担体には乳糖、クエン酸ナトリウムおよび磷酸の塩類がある。でんぷんのような種々の崩壊剤、およびステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび滑石のような潤滑剤が普通、錠剤中に使用される。カプセル剤の形の経口投薬用には、有用な希釈剤は、乳糖および高分子量のポリエチレングリコール類、例えば2000から4000までの分子量を有するポリエチレングリコールである。

本発明の結晶性のサルタミシリンベンゼンスルホン酸塩・2水和物の有利な溶解度および安定性のために、小児に用いるのに特に好適な投薬様式は、水性懸濁液の経口投与である。そうした懸濁液を製造するには、式(I)の結晶性2水和物は、緩衝剤、乳化および懸濁剤と合わせることができる。所望ならば、一定の甘味および/または香味剤を加えることができる。こうして得られる懸濁液は水の存在において、殊に冷凍されるならば、かなりの期間貯蔵されることができる。しかしながら

00

好適な方法は、その必要が生ずるまでこの混合物を乾燥粉末として貯蔵することであり、使用が必要となつたときに、それは適当な希釈剤、例えば水と混合される。

先に指示された通り、本発明の抗菌化合物は、人間の患者に有用であり、使用されるべき一日の投与量は、他の臨床的に用いられるペニシリン抗生物質といたして異ならないであろう。指示する医師が結局、与えられる人間の患者に対する適当な投与量を決定するであろう。そしてこれは患者の症状の性質および重さと同様、個々の患者の年齢、体重および反応によつて変わると考えることができる。本発明の化合物は、普通、経口的には1日に体重1キログラムあたり約20ないし約100mgの範囲内の投与量で、そして非経口的には、通常分割投与量で1日に体重1キログラムあたり約10ないし約100mgの投与量で、用いられるであろう。ある場合には、これらの範囲外の投与量を用いることが必要であるかもしれない。

次の実施例および製造例は、単にさらに詳しい

20

はんする。不溶性物質(約0.75gのゴム)を濾過によつて除去し、この濾液に、水10ml中のベンゼンスルホン酸1.58g(0.01モル)の溶液を加える。得られるゴム状混合物を、塩が固くなつて小さいかたまりに分かれるまで、ガラス棒でかくはんする。1時間かくはん(電磁かくはん機)を続けた後、固体を濾過によつて集め、水でよく洗浄する。洗浄した固体を、窒素下で乾燥させて5.8g(77%)の無色の生成物、融点138°C(分解)を得る。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm(デルタ): 1.38(s, 6H), 1.45(s, 6H), 3.0-3.9(m, 2H), 4.4(s, 1H), 4.5(s, 1H), 4.95-5.28(m, 2H), 5.3-5.66(m, 2H), 5.89(s, 2H), 7.15-7.75(m, 10H); 赤外スペクトル: (ヌジヨール) 1805-1770cm<sup>-1</sup>で中広帯。

X-線粉末回折: ピーク、2θ度: 9.3, 11.4, 12.2, 13.4, 15.5, 16.2, 16.9, 17.1, 18.3, 18.9, 19.8, 20.6, 22.3, 22.7, 23.4, 25.4, 26.7, 27.3, 29.6,

23

説明のためえられる。赤外(IR)スペクトルは、臭化カリウム円盤(KBr円盤)として測定され、そして特徴的な吸収帯は、波数(cm<sup>-1</sup>)で報告されている。核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、重水素化クロロホルム(CDCI<sub>3</sub>)または重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d<sub>6</sub>)中の溶液に対して60MHzで測定され、そしてピーク的位置はテトラメチルシランから低磁場側へのずれをppm(parts per million)として表わして報告されている。ピークの形について、以下の略号が用いられる: s, 単一線; d, 二重線; t, 三重線; q, 四重線; m, 多重線。

#### 実施例 1

6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチルベンゼンスルホン酸塩2水和物

6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル塩酸塩6.31g(0.01モル)に、40mlの水を加え、混合物を約15分間かく

22

30.5, 31.7, 33.5, 34.4, 35.1, 36.1, 37.5, 38.6および44.7。

\* プラウ社(Plough Inc.)ブランドの鉱油に対する商標

#### 実施例 2

6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル-4-クロルベンゼンスルホン酸塩2水和物

酢酸エチル150ml中の6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル15g(25.25ミリモル)の溶液に、10分かけて酢酸エチル25ml中の4-クロルベンゼンスルホン酸4.85g(25.25ミリモル)の溶液および水6mlを加える。添加が完了した後、さらに50mlの酢酸エチルを加え、得られる混合物を室温で一晩かくはんする。無色の結晶を濾過によつて集め、ゲーキを200mlのエチルエーテル中でスラリー化し、再び濾過する。空気中で乾燥させると13.7gの無色結晶が得られる。

24

10グラムの結晶を100mlのメタノールに溶解させる。曇り点(約200ml)まで水を加える。生ずる曇った溶液を、室温で2時間かくはんすると、この間に生成物が結晶化する。濾過して、一夜空気乾燥させると、生成物が7.5g得られる。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ )ppm(デルタ): 1.36(s, 6H), 1.47(s, 6H), 3.34(巾広, 5H), 3.74(dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 4.40(s, 1H), 4.51(s, 1H), 5.08(m, 2H), 5.48[m, 2H, ( $\text{D}_2\text{O}$ を重ね合わせて $J_{ABq}=4\text{Hz}$ )], 5.86(s, 2H), 7.45(m, 9H)

分析,  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ に対する  
計算値: C, 45.22; H, 4.77; N, 6.81; S, 11.68;

Cl, 4.31

実測値: C, 45.04; H, 4.83; N, 6.86; S, 11.74;

Cl, 4.27

水[カール・フィッシャー(Karl Fischer)]

4.98(理論値, 4.37)

X-線粉末回折: ピーク、 $2\theta$ 度: 8.9, 10.8,

四

ムを用いると、6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル4-クロルベンゼンスルホン酸塩が得られ、このものを実施例2の方法によつてメタノール/水から再結晶させると結晶性の2水和物が得られる。

#### 実施例 4

酢酸エチル(見かけのpH 7.6)1400ml中の6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル6.41g(0.108モル)の溶液を、酢酸エチル400ml中の18.0gのベンゼンスルホン酸(90%工業銘柄)の溶液325mlの添加により、pH 2.5に調整する。生ずる淡黄色のスラリーを5℃まで冷却し、この温度で60分間粗砕する。得られるスラリーを等容積の水で洗浄し、各層を分離して、酢酸エチル層を5℃まで冷却する。得られる濃厚な白色スラリーを濾過し、ケーキをヘキサン(4×100ml)で洗浄し、35℃で一夜真空乾燥させると、結晶性ベンゼン

四

11.3, 13.5, 16.0, 17.1, 18.0, 19.3, 20.0, 22.4, 22.7, 23.3, 26.0, 27.9, 30.0, 30.5, 34.1, 34.5, 35.9, 37.5, 38.5および44.8。

#### 実施例 3

6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチル塩酸塩6.31g(0.01モル)および水40mlの混合物を20分間かくはんして濾過する。この濾液に、水10ml中のベンゼンスルホン酸ナトリウム1.80g(0.01モル)の溶液をゆつくり加える。得られる混合物を2時間かくはんして濾過し、ケーキを水で洗浄し、そして真空炉中45℃で乾燥させて、所望の6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチルの結晶性ベンゼンスルホン酸塩2水和物を得る。

上記の方法で、ベンゼンスルホン酸ナトリウムの代わりに、4-クロルベンゼンスルホン酸カリウ

四

スルホン酸塩が4.2g得られる。このものから4.67%の水が検出された。(カール・フィッシャー法); %揮発分(真空中60℃, 3時間), 5.00%。

分析,  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ に対する計算値:

C, 47.20; H, 5.11; N, 7.10; S, 12.19

実測値: C, 47.14; H, 5.21; N, 7.12; S, 11.92

#### 実施例 5

##### 経口懸濁液

以下の成分の乾燥混合物を調製する:

	グラム
サルタミシリンベンゼンスルホン酸塩2水和物 結晶	6.80
蔗糖	20.00
マンニトール	10.00
クエン酸ナトリウム	0.40
水和珪酸アルミニウムマグネシウム粉末 [グイーガム(Veegum)S]	5.00
カオリン	2.00
サツカリン・ナトリウム	2.00
人工香料、粉末	0.10

四



この乾燥混合物を $\phi$ まで密封容器に貯蔵し、必要な時にこのものを水で希釈して100 mlの容積とする。この懸濁液は、50 mg/mlに相当するサルタミシリンを含有している。

#### 製 施 例 A

6-[D-(2-アミノ-2-フェニルアセタミド)]  
ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチ  
ル塩酸塩および遊離塩基

アセトン50 ml中の3.465 g (0.005 モル)の6-[D-(2-[1-メチル-2-メトキシカルボニルビニルアミノ]-2-フェニルアセタミド)]ペニシラン酸1,1-ジオキソペニシラノイルオキシメチルの溶液に、1.0 N塩酸5.5 ml、水5 mlを加え、混合物を室温で30分間かくはんする。アセトンを真空蒸発させ、水性残留物をエチルエーテルで洗浄し、濾過し、そして凍結乾燥させて、表題化合物の塩酸塩を得る。

別法として、アセトンの蒸発からの水性残留物を酢酸エチルおよびエチルエーテルで洗浄する。塩化メチレンを水性層に加え、混合物を冷却し

460 mgの塩酸ナトリウムを数部に分けて加える。水性相を分離し、塩化メチレンで再抽出し、合わせた有機層を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を真空蒸発させて、表題の遊離塩基を得る。

特許出願人 ファイザー・インコーポレーテッド

代 理 人 弁 理 士 湯 浅 恭 三



(外4名)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**